Aus der Medizinischen Klinik der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. med. N. Henning)

Vergleichende Untersuchungen über den Acethyl-Cholinantagonismus von Monophenylbutazon, Dimethylaminoaethanolbitartrat, Isopropyl-Antipyrin, Carisoprodol, Trasylol, Resplant und Pitressin am Meerschweinchenasthma

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

von
Herta Kratsch
aus Diessen/Ammersee

1963

1964 W 142

Dekan: Professor Dr. med. Adolf Windorfer

Referent: Professor Dr. med. Norbert Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 30.7.1963

Sonderabdruck aus

ALLERGIE *und* ASTHMA

Organ der Gesellschaft für Allergie- und Asthmaforschung der DDR und der Deutschen Gesellschaft für Allergie- und Immunitätsforschung

JOHANN AMBROSIUS BARTH / VERLAG / LEIPZIG

Band 10 **August 1964** **Heft 4**

Vergleichende Untersuchungen über den Azetylcholin-Antagonismus von Monophenylbutazon, Dimethylaminoaethanolbitartrat, Isopropylantipyrin, Carisoprodol, Trasylol, Resplant und Pitressin am Meerschweinchen-Asthmatest

Mitteilung II

Von D. BERGNER, L. ZICHA, H. KRATSCH und P. MILLER

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen
(Direktor: Prof. Dr. med. N. Henning)

Für die Testung bestimmter Merkmale der Effekte von Pharmaka wurde neben dem Histamin- und Serotonin-Asthma beim Meerschweinchen auch die Azetylcholinhemmung mit Erfolg angewandt. Zu diesem Zweck wurde am gleichen Modell ein Prüfungsverfahren ausgearbeitet, wobei der Azetylcholinhemmeffekt an der Zunahme der Inhalationszeiten an Meerschweinchenkollektiven gemessen wird (11). Von den bisher untersuchten Substanzen hatten Glukokortikoide einen relativ geringen Azetylcholinantagonismus, während bestimmte Pyrazolonderivate, wie das Oxyphenbutazon, und insbesondere Muskelrelaxantien eine signifikante Verlängerung der Inhalationszeiten im Azetylcholinasthmatest gezeigt haben (8, 9, 11, 12). In Ergänzung zu den Ergebnissen der Histamin- und Serotoninhemmung sollte daher bei den gleichen Stoffen, die in der Mitteilung I aufgeführt sind, auch die Azetylcholinhemmung geprüft werden.

Methodik

Als Versuchstiere wurden Meerschweinchen beiderlei Geschlechts mit einem Körpergewicht von 250 bis 350 g verwendet. Es wurden in Vorversuchen Gruppen von jeweils zwölf Tieren mit ähnlichen Inhalationszeiten zusammengestellt (vgl. 2, 4, 6).

Für die Inhalationsversuche kam ein fünfprozentiges Azetylcholin in physiologischer Kochsalzlösung zur Anwendung. Zur Herstellung des Azetylcholinaerosols wurde das Pari-Universalinhalationsgerät benutzt (Primusdüse, Teilchengröße 0,5–5 μ, 1 atü, 20 l/Minute). Weitere Einzelheiten der Methode siehe bei 9.

Die getesteten Substanzen, ihre chemische Bezeichnung, injizierte Dosen sowie die Applikationsweise sind in Tabelle 1 der Mitteilung I angegeben (14).

Tabelle 1

Monophenylbutazon (einmalige Applikation von 100 mg Monophenylbutazon/kg Tier)

Zeit nach Applikation des Medikaments	Injektion	Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden ACH	Anzahl der Versuchstiere	P
Leerwert		23,3	12	—
	+	—	—	—
1 Stunde		27,2	11	0,01
3 Stunden		29,5	10	0,001
6 Stunden		35,5	10	0,001
24 Stunden		28,5	10	0,01
3 Tage		25,5	10	—
4 Tage		26,5	10	0,05
5 Tage		27,0	10	0,01
6 Tage		26,5	10	0,02
7 Tage		24,0	10	—
8 Tage		23,0	10	—

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

Ergebnisse

Die einmalige Applikation von 100 mg Monophenylbutazon/kg Tier bewirkte bei Anwendung des Azetylcholinaerosol einen signifikanten Anstieg der Inhalationszeiten nach einer Stunde. Das Wirkungsmaximum fand sich sechs Stunden post injectionem. Die Werte blieben bis zum sechsten Tage signifikant. Am achten Tag waren die Ausgangswerte wieder erreicht (Tabelle 1).

Bei einer einmaligen Applikation von 150 mg Monophenylbutazon/kg Tier zeigte sich der signifikante Anstieg ebenfalls nach einer Stunde. Das Wirkungsmaximum erreichte das Doppelte des Ausgangswertes nach sechs Stunden. Die Wirkungsdauer betrug fünf Tage, wobei die Ausgangswerte am siebenten Tag erreicht wurden (Tabelle 2).

Tabelle 2

Monophenylbutazon (einmalige Applikation von 150 mg Monophenylbutazon/kg Tier)

Zeit nach Applikation des Medikaments	Injektion	Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden ACH	Anzahl der Versuchstiere	P
Leerwert		20,0	12	—
	+	—	—	—
1 Stunde		25,0	12	0,001
3 Stunden		34,6	12	0,001
6 Stunden		39,1	12	0,001
24 Stunden		31,6	12	0,001
3 Tage		28,2	11	0,001
4 Tage		25,0	11	0,01
5 Tage		23,2	11	0,01
6 Tage		21,8	11	—
7 Tage		20,0	11	—

Bei täglicher intraperitonealer Injektion von 100 mg Monophenylbutazon/kg Tier trat die signifikante Wirkung ebenfalls bereits eine Stunde nach der ersten Injektion auf. Während eines Zeitraumes von 14 Tagen stiegen die Inhalationszeiten kontinuierlich bis zum siebenten Tage an. Danach erfolgte keine weitere Zunahme der azetylcholinantagonistischen Effekte am Meerschweinchenbronchialsystem. Die signifikante Wirkung hielt bis zum achten Tage nach Absetzen der Substanz an (Tabelle 3).

Tabelle 3

Monophenylbutazon (mehrmalige Applikation von 100 mg Monophenylbutazon/kg Tier)

Zeit nach Applikation des Medikaments	Injektion	Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden ACH	Anzahl der Versuchstiere	P
Leerwert		15,0	12	—
	+	—	—	—
1 Stunde		25,4	12	0,001
3 Stunden		31,2	12	0,001
6 Stunden		46,6	12	0,001
Zwischenwert		35,8	12	0,001
24 Stunden	+	—	—	—
6 Stunden		35,4	12	0,001
Zwischenwert		35,8	12	0,001
3 Tage	+	—	—	—
6 Stunden		36,2	12	0,001
Zwischenwert		35,4	12	0,001

Tabelle 3 (Fortsetzung)

Zeit nach Applikation des Medikaments	Injektion	Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden ACH	Anzahl der Versuchstiere	P
4 Tage	+	—	—	—
1 Stunde		40,8	12	0,001
3 Stunden		42,4	12	0,001
6 Stunden		54,2	12	0,001
Zwischenwert		45,8	12	0,001
5 Tage	+	—	—	—
6 Stunden		47,1	12	0,001
Zwischenwert		52,2	12	0,001
6 Tage	+	—	—	—
6 Stunden		63,7	12	0,001
Zwischenwert		60,4	12	0,001
7 Tage	+	—	—	—
1 Stunde		54,2	12	0,001
3 Stunden		68,7	12	0,001
6 Stunden		80,8	12	0,001
Zwischenwert		55,8	12	0,001
8 Tage	+	—	—	—
6 Stunden		63,3	12	0,001
Zwischenwert		54,6	12	0,001
9 Tage	+	—	—	—
6 Stunden		54,6	12	0,001
Zwischenwert		52,9	12	0,001
10 Tage	+	—	—	—
1 Stunde		60,0	12	0,001
3 Stunden		66,2	12	0,001
6 Stunden		60,4	12	0,001
Zwischenwert		47,5	12	0,001
11 Tage	+	—	—	—
6 Stunden		62,5	12	0,001
Zwischenwert		43,7	12	0,001
12 Tage	+	—	—	—
6 Stunden		54,6	12	0,001
Zwischenwert		44,2	12	0,001
13 Tage	+	—	—	—
1 Stunde		46,2	12	0,001
3 Stunden		50,8	12	0,001
6 Stunden		57,9	12	0,001
Zwischenwert		43,9	12	0,001
14 Tage	+	—	—	—
6 Stunden		57,1	12	0,001
15 Tage		37,9	12	0,001
16 Tage		36,2	12	0,001
17 Tage		32,1	12	0,001
18 Tage		27,5	12	0,001
19 Tage		25,4	12	0,001
20 Tage		22,9	12	0,001
21 Tage		20,8	12	0,001
22 Tage		17,5	12	0,001
23 Tage		15,0	12	—

Die einmalige Applikation von 6 mg Dimethylaminoaethanolbitartrat/kg Tier führte zu einem signifikanten Anstieg der Inhalationszeiten bereits eine Stunde post injectionem. Das Wirkungsmaximum fand sich nach drei Stunden und erreichte fast das Doppelte des Ausgangswertes. Die signifikante Wirkungsdauer betrug fünf Tage. Am siebenten Tag glichen die Inhalationszeiten den Ausgangswerten (Tabelle 4).

Tabelle 4

Dimethylaminoaethanolbitartrat (einmalige Applikation von 6 mg Dimethylaminoaethanolbitartrat/kg Tier)

Zeit nach Applikation des Medikaments	Injektion	Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden ACH	Anzahl der Versuchstiere	P
Leerwert	+	22,3	11	—
		—	—	—
1 Stunde		33,6	11	0,001
3 Stunden		42,3	11	0,001
6 Stunden		36,8	11	0,001
24 Stunden		27,7	11	0,02
3 Tage		27,6	11	—
4 Tage		30,4	11	0,01
5 Tage		30,9	11	0,01
6 Tage		23,6	11	—
7 Tage		23,2	11	—

Eine einmalige intraperitoneale Injektion von 100 mg Isopropylantipyrin/kg Tier zeigte einen signifikanten Anstieg der Inhalationszeiten nach einer Stunde. Das Wirkungsmaximum lag bei drei Stunden. Bis zum vierten Tag blieben die Werte signifikant. Die Ausgangswerte wurden am neunten Tag erreicht (Tabelle 5).

Tabelle 5

Isopropylantipyrin (einmalige Applikation von 100 mg Isopropylantipyrin/kg Tier)

Zeit nach Applikation des Medikaments	Injektion	Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden ACH	Anzahl der Versuchstiere	P
Leerwert	+	23,6	11	—
		—	—	—
1 Stunde		30,0	11	0,01
3 Stunden		46,4	11	0,001
6 Stunden		41,4	11	0,001
24 Stunden		30,5	11	0,01
3 Tage		34,1	11	0,01
4 Tage		30,9	11	0,01
5 Tage		29,1	11	—
7 Tage		26,8	11	—
9 Tage		25,0	11	—

Die einmalige Applikation von 100 mg Carisoprodol/kg Tier ergab einen sehr deutlichen Wirkungsanstieg nach einer Stunde, nach drei Stunden wurde das Maximum erreicht. Die signifikante Wirkungsdauer betrug sechs Stunden (Tabelle 6).

Bei einer einmaligen Applikation der vier bisher genannten Substanzen trat ein signifikanter Wirkungsanstieg nach einer Stunde auf, das Wirkungsmaximum zeigte sich nach drei Stunden. Die Inhalationszeiten erhöhten sich nicht wesentlich gegenüber den Einzelversuchen. Die signifikante Wirkungsdauer hielt bis zum vierten Tag an (Tabelle 7).

Die einmalige Applikation von 20000 I.E. Trasylol/kg Tier ergab einen signifikanten Anstieg nach einer Stunde. Das Wirkungsmaximum fand sich nach sechs Stunden. Die Wirkungsdauer betrug sieben Tage (Tabelle 8).

Tabelle 6
Carisoprodol (einmalige Applikation von 100 mg Carisoprodol/kg Tier)

Zeit nach Applikation des Medikaments	Injektion	Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden ACH	Anzahl der Versuchstiere	P
Leerwert		24,1	12	—
	+	—	—	—
1 Stunde		41,2	12	0,001
3 Stunden		63,3	12	0,001
6 Stunden		48,3	12	0,001
24 Stunden		31,2	12	—
3 Tage		28,3	12	—
4 Tage		27,1	12	—
5 Tage		24,1	12	—

Tabelle 7
Monophenylbutazon (einmalige Applikation von 100 mg Monophenylbutazon/kg Tier)
Dimethylaminoaethanolbitartrat (einmalige Applikation von 6 mg Dimethylaminoaethanolbitrartat/kg Tier)
Isopropylantipyrin (einmalige Applikation von 100 mg Isopropylantipyrin/kg Tier)
Carisoprodol (einmalige Applikation von 100 mg Carisoprodol/kg Tier)

Zeit nach Applikation des Medikaments	Injektion	Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden ACH	Anzahl der Versuchstiere	P
Leerwert		23,3	12	—
	+	—	—	—
1 Stunde		30,8	12	0,01
3 Stunden		37,9	12	0,001
6 Stunden		36,6	12	0,001
24 Stunden		28,7	12	0,05
3 Tage		26,6	12	—
4 Tage		28,3	12	0,05
5 Tage		27,5	12	—
6 Tage		25,9	12	—
7 Tage		23,1	12	—

Tabelle 8
Trasylol (einmalige Applikation von 20 000 I. E. Trasylol/kg Tier)

Zeit nach Applikation des Mittelwerte der	Injektion	Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden ACH	Anzahl der Versuchstiere	P
Leerwert		22,5	12	—
	+	—	—	—
1 Stunde		39,6	12	0,001
3 Stunden		46,3	12	0,001
6 Stunden		35,8	12	0,001
24 Stunden		40,4	12	0,001
3 Tage		38,7	12	0,001
4 Tage		32,5	12	0,001
5 Tage		30,8	12	0,01
6 Tage		29,6	12	0,01
7 Tage		29,2	12	0,01
8 Tage		27,5	12	0,02
9 Tage		22,9	12	—

Die einmalige Applikation von 3,3 ml der Originalampulle Resplant/kg Tier bewirkte einen Anstieg der Inhalationszeiten über einen Zeitraum von 24 Stunden. Eine Stunde nach der intraperitonealen Applikation waren die Werte bereits auf das Doppelte angestiegen. Nach drei Stunden war das Wirkungsmaximum erreicht. Die signifikante Wirkung hielt sechs Stunden an (Tabelle 9).

Tabelle 9
Resplant (einmalige Applikation von 3,3 ml der Originalampulle Resplant/kg Tier)

Zeit nach Applikation des Medikaments	Injektion	Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden ACH	Anzahl der Versuchstiere	P
Leerwert	+	26,6	12	—
		—	—	—
1 Stunde		50,0	12	0,001
3 Stunden		94,6	12	0,001
6 Stunden		55,8	12	0,001
24 Stunden		25,4	12	—

Bei einer einmaligen Applikation von 30 I. E. Pitressin zeigte sich ein signifikanter Wirkungsanstieg bereits nach fünfzehn Minuten. Nach einer Stunde zeigte sich das Wirkungsmaximum. Der signifikante Azetylcholinhemmeffekt hielt sechs Stunden an (Tabelle 10).

Tabelle 10
Pitressin (einmalige Applikation von 30 I. E. Pitressin/kg Tier)

Zeit nach Applikation des Medikaments	Injektion	Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden ACH	Anzahl der Versuchstiere	P
Leerwert	+	25,8	12	—
		—	—	—
15 Minuten		50,0	12	0,001
1 Stunde		56,2	12	0,001
3 Stunden		43,0	12	0,001
6 Stunden		40,5	12	0,001
24 Stunden		29,1	12	—
3 Tage		28,3	12	—

Diskussion

Ähnlich wie das Oxyphenbutazon (8) besitzt auch das Monophenylbutazon interessanterweise azetylcholinantagonistische Effekte beim Asthma des Meerschweinchens. Inwieweit diese Wirkung mit muskelrelaxierenden Effekten in Beziehung gebracht werden kann, muß allerdings noch offen bleiben. Auch diese Untersuchungsreihe bestätigte frühere Befunde, wobei die Wirkungsdauer des Monophenylbutazons etwa vier Tage anhielt. Prinzipiell gleiche Wirkungen konnten wir im übrigen auch bei der Anwendung verschiedener Dosen im Bereich von 100 bis 150 mg i. p., aber auch wiederholter Injektion dieses Pyrazolonderivats im Sinne einer Dauerbehandlung feststellen.

Während Dimethylaminoaethanolbitartrat sowie Isopropylantipyrin einen kurzfristigen antagonistischen Effekt gegenüber Histamin und Serotonin besitzen (14), ist der Azetylcholinantagonismus wesentlich geringer. Dies dürfte, wie bei sämt-

lichen bisher untersuchten Substanzen, im wesentlichen auf der chemischen Struktur von Antiphlogistika beruhen.

Den bereits früher beschriebenen Hemmeffekt von Carisoprodol gegenüber Azetylcholin konnten wir erneut bestätigen, wobei wiederum auffiel, daß die Hemmung dieser muskelrelaxierenden Substanz gegenüber sämtlichen geprüften Aerosolen ähnlich war (10). Die gemeinsame Applikation von Monophenylbutazon, Dimethylaminoaethanolbitartrat, Isopropylantipyrin und Carisoprodol zeigte auch beim Azetylcholin-Hemmtest keinen Kumulationseffekt der einzelnen Substanzen, allerdings fand sich ein Wirkungsablauf mit einem Maximum nach sechs Stunden und einer Wirkungsdauer von etwa sechs Tagen, wobei zwischen dem zweiten und dem vierten Tag kein kontinuierlicher Abfall zu beobachten war.

Inwieweit der beim Kininantagonisten Trasylol sowie beim Pitressin festgestellte Azetylcholinantagonismus direkten oder indirekten Wirkungen entspricht, muß noch offen bleiben.

Die bislang vertretene Ansicht, daß Resplant allein über eine Aktivierung des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems zur Wirkung gelangt, muß auf Grund der ausgeprägten Azetylcholinhemmung revidiert werden, da selbst nach i.m. Applikation höherer Dosen von ACTH nur eine geringe Azetylcholinhemmung beobachtet werden konnte (7, 9, 13). Somit muß angenommen werden, daß der Wirkungsmechanismus der sogenannten sekundären Reizstoffe nicht einheitlich ist. Nicht nur das Ausmaß, sondern auch die Wirkungsqualität ist hierbei unterschiedlich, wie aus unseren früheren Untersuchungsergebnissen mit Prosplen hervorgeht (13). Daß diese sehr unterschiedlichen Stoffe im übrigen auch beim Menschen quantitativ und qualitativ in ihren Wirkungen differieren, geht daraus hervor, daß Resplant und Prosplen nur in 30 bis 50 % der untersuchten Fälle eine nachweisbare Stimulierung des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems hervorrufen (1, 3, 5), während Pyrogene, wie etwa Pyrifer oder das nicht mehr handelsübliche Pyrogen Wander, in weit größerem Ausmaß positive Testergebnisse zeigten.

Zusammenfassung: Der Azetylcholinantagonismus von Monophenylbutazon, Carisoprodol, Isopropylantipyrin sowie Dimethylaminoaethanolbitartrat wurde bei alleiniger und gemeinsamer intraperitonaler Applikation an Meerschweinchenkollektiven von je zwölf Tieren geprüft. Ein wesentlicher Kumulationseffekt der einzelnen Substanzen ließ sich nicht nachweisen.

Bei dem Kininantagonisten Trasylol konnte nach intraperitonealer Injektion ein rasch einsetzender Hemmeffekt gegenüber Azetylcholin beobachtet werden.

Resplant zeigte im angewandten Testverfahren eine ausgeprägte Azetylcholinhemmung. Es bestand jedoch qualitativ keine absolute Parallele zu ACTH-Effekten, so daß der Wirkungsmechanismus nicht allein auf einem unspezifischen Reizeffekt zu beruhen scheint.

Pitressin führte schließlich nach intraperitonealer Injektion zu signifikanten Hemmeffekten, die sofort einsetzten, jedoch nur bis zu drei Stunden nach der Injektion anhielten.

Die Ergebnisse wurden diskutiert und mit den Testbefunden verglichen, die nach Anwendung chemisch oder pharmakologisch verwandter Substanzen gewonnen worden waren.

Summary: The acetylcholine antagonism of monophenylbutazone, carisoprodol, isopropyl antipyrine, and dimethylaminoethanolbitartrate was tested by single and combined intraperitoneal application in guinea pig groups comprising 12 animals each. A substantial cumulative effect of the individual substances could not be established.

For trasylol, a quinine antagonist, a rapid inhibitory effect on acetylcholine could be observed following intraperitoneal injection.

Resplant, in the applied testing procedure, showed what was a pronounced acetylcholine inhibition. Qualitatively, however, there existed no absolute parallel effects to ACTH so that it appears that the mechanism of action is not based upon a nonspecific effect of ACTH stimulation alone.

Pitressin, after intraperitoneal application thereof, led finally to significant inhibitory effects which set in immediately but lasted only for periods of up to three hours following injection.

The results are discussed and compared with those obtained after application of chemically or pharmacologically related substances.

Literatur

(1) *Damm, G., F. Semmler, U. Becker, H. W. Koeppe* und *G. Trunzler:* Med. Klinik **55**, 1543 (1960). – (2) *Friebel, H.:* Histamin und anaphylaktischer Schock. Schattauer Verlag, Stuttgart, 1956. – (3) *Hammerl, H.,* und *O. Pichler:* Ärztl. Forsch. **15**, 538 (1961). – (4) *Herxheimer, H. J.:* Physiol. **128**, 433 (1955). – (5) *Hübner, B.:* Ärztl. Praxis **14**, 1200 (1962). – (6) *Kallós, P.,* und *W. Pagel:* Act. med. Scand., Stockholm, **91**, 292 (1937). – (7) *Scheiffarth, F., L. Zicha, G. Schott, E. Schmid* und *U. Alms:* Arzneimittelforsch. **11**, 595 (1961). – (8) *Zicha, L.,* und *B. Bregulla:* Arzneimittelforsch. **12**, 474 (1962). – (9) *Zicha, L., F. Scheiffarth, K. Metzler, D. Bergner und F. Schepp:* Arzneimittelforsch. **13**, 460 (1963). – (10) *Zicha, L., F. Scheiffarth, E. Schmid, U. Alms* und *G. Schott:* Arzneimittelforsch. **11**, 598 (1961). – (11) *Zicha, L., F. Scheiffarth, F. Schepp, D. Bergner* und *K. Metzler:* Allergie u. Asthma **9**, 73 (1963). – (12) *Zicha, L., H. Kratsch* und *P. Miller:* Therapiew. **12**, 651 (1962). – (13) *Zicha, L., F. Scheiffarth,* und *E. Schulze:* Arzneimittelforsch. **12**, 1177 (1962). – (14) *Zicha, L., D. Bergner* und *P. Miller:* Allergie u. Asthma (im Druck).

Bei der Schriftleitung eingegangen am 30. 1. 1964
Anschrift der Verfasser: Med. Univ.-Klinik Erlangen, Krankenhausstraße.

ALLERGIE UND ASTHMA
Jährlich erscheint ein Band mit 6 Heften. Bezugspreis pro Band DM 36,—, zuzüglich Postgebühren

Günther, Kirstein & Wendler, Leipzig O 27, Schönbachstraße 50 (III/18/149). ZLN 1381

L e b e n s l a u f.

Am 13. März 1937 wurde ich als Tochter des Obersten a.D. Leonhard Kratsch und seiner Ehefrau Greta, geb. Dusek, in Weiden/Oberpfalz geboren. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule trat ich 1947 in die Mädchenoberrealschule über und legte 1956 an derselben das Abitur mit Erfolg ab. Im November 1956 begann ich in München mit dem Studium der Zahnheilkunde. Nach dem dritten Semester ging ich nach Tübingen und bestand dort im Frühjahr 1960 das Physikum. Das Sommersemester 1960 belegte ich in Würzburg. Im Winter 1960 ging ich an die Universität in Erlangen, wo ich im April 1963 das zahnärztliche Staatsexamen mit der Note "befriedigend" bestand.